

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low density lipoprotein (LDL atau β -lipoprotein) merupakan salah satu dari empat kelompok lipoprotein utama pada plasma darah manusia.¹ LDL yang bersirkulasi menjamin ketersediaan kolesterol secara konstan untuk jaringan dan sel, di mana kolesterol dibutuhkan untuk sintesis membran, modulasi fluiditas membran, dan regulasi komunikasi antar sel.² LDL diproduksi melalui metabolisme *very low density lipoprotein* (VLDL) di dalam sirkulasi dan menyusun sekitar 50% dari total lipoprotein dalam plasma manusia. Partikel LDL lebih kecil dari lipoprotein lain yang kaya trigliserida (VLDL dan kilomikron) dan tidak menghamburkan cahaya atau mengubah kejernihan plasma walaupun konsentrasi LDL tinggi.¹⁷

Jalur utama katabolisme LDL berlangsung lewat *receptor-mediated endocytosis* di hati dan sel lain.¹⁸ Hati mengambil sebagian besar LDL dari sirkulasi darah (sekitar 75%), dengan apoB-100 berperan sebagai *ligand* untuk reseptor di hati. Sisa LDL diambil oleh jaringan lain. Sebagian LDL dimodifikasi dan dibuang dari sirkulasi oleh *scavenger cells* seperti yang ditemukan pada plak aterosklerosis.¹⁷

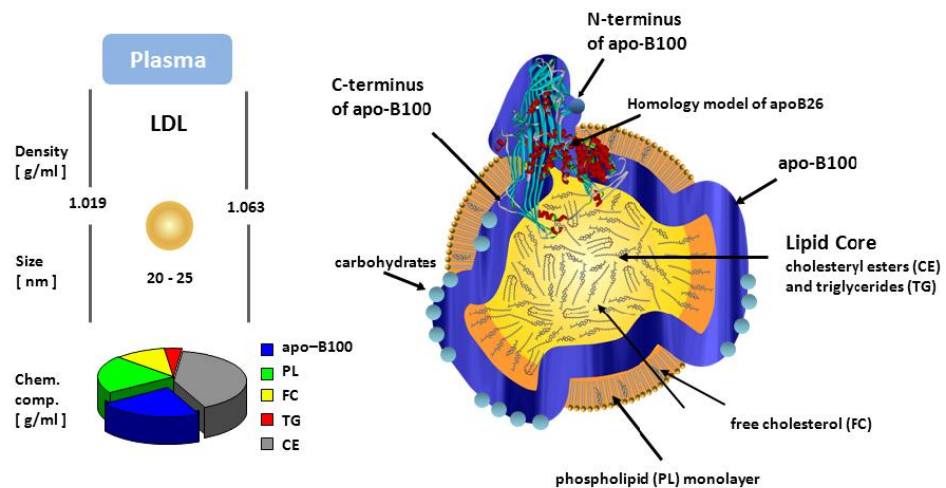
Terlepas dari peran LDL sebagai pengangkut lipid utama, partikel LDL terlibat erat dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler seperti aterosklerosis dan stroke, yang merupakan salah satu sebab kematian paling umum, terutama di negara maju. Prevalensi penyakit jantung koroner (PJK) sendiri di Indonesia pada tahun 2013, berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter, adalah sebesar 0,5%; sedangkan berdasarkan terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 1,5%.¹⁹ Secara khusus, meningkatnya kadar kolesterol LDL dalam plasma berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit tersebut.²

2.1.1 Struktur LDL

Partikel LDL tersusun dari lipid dan protein, yang berhimpun untuk membentuk kompleks supramolekuler dengan massa melebihi 2,5-3,0 juta Da.² Partikel lipoprotein ini tersusun seperti sebuah misel.¹⁷ Rata-rata, partikel LDL mempunyai diameter sebesar 22 nm dan mengandung \pm 3000 molekul lipid. Densitas LDL bervariasi antara 1,019-1,063 g/ml.³

Partikel LDL tersusun dalam dua kompartemen utama, yaitu inti yang bersifat apolar, terutama terdiri dari ester kolesterol, sejumlah kecil trigliserida, dan beberapa kolesterol non-ester bebas. Inti tersebut dikelilingi oleh kulit luar yang bersifat amfipatik.² Kulit luar ini tersusun atas *phospholipid monolayer* dan sebuah apo-B100, yang merupakan komponen protein terbesar dalam partikel LDL

maupun VLDL.^{2,17} ApoB-100 dan sedikit apoC menyusun 25% dari sebuah partikel LDL.¹⁷



Gambar 1. Struktur dan komposisi kimia partikel LDL²

2.1.2 Sintesis LDL

Kolesterol dalam makanan diserap dari misel garam empedu ke dalam sel epitel usus, dikemas dalam kilomikron yang masuk ke darah melalui limfe. Protein utama dalam kilomikron *nasens* adalah apoB-48, dan kilomikron pada akhirnya juga akan mendapatkan apoC_{II} dan apoE dari HDL. Triasilgliserol kilomikron akan dicerna oleh lipoprotein lipase, dan sisa kilomikron akan berikatan dengan reseptor di sel hati, mengalami internalisasi melalui endositosis, dan terjadi pencernaan di dalam lisosom. Kolesterol dari kilomikron akan membentuk depot simpanan dalam sel hati.²⁰

Setelah dibentuk di hati, triasilgliserol kemudian dikemas bersama dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid, dan apoB-100 menjadi VLDL yang kemudian disekresikan ke dalam darah. Di dalam darah, VLDL diubah menjadi *intermediate density lipoprotein* (IDL) melalui digesti triasilgliserol oleh lipoprotein lipase. Triasilgliserol IDL, apabila dicerna lebih lanjut baik oleh lipoprotein lipase di berbagai jaringan atau oleh triasilgliserol lipase di sinusoid hati, dapat mengalami penguraian menjadi LDL. IDL dapat pula kembali ke hati.²⁰

LDL diserap oleh hati melalui proses endositosis yang dibentuk oleh reseptor. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanan kolesterol hati. Endositosis dan pencernaan LDL di lisosom juga berlangsung di jaringan di luar hati yang memiliki reseptor LDL. Selain itu, terjadi pula pengambilan LDL melalui reseptor penyapu nonspesifik, misalnya pada makrofag.²⁰

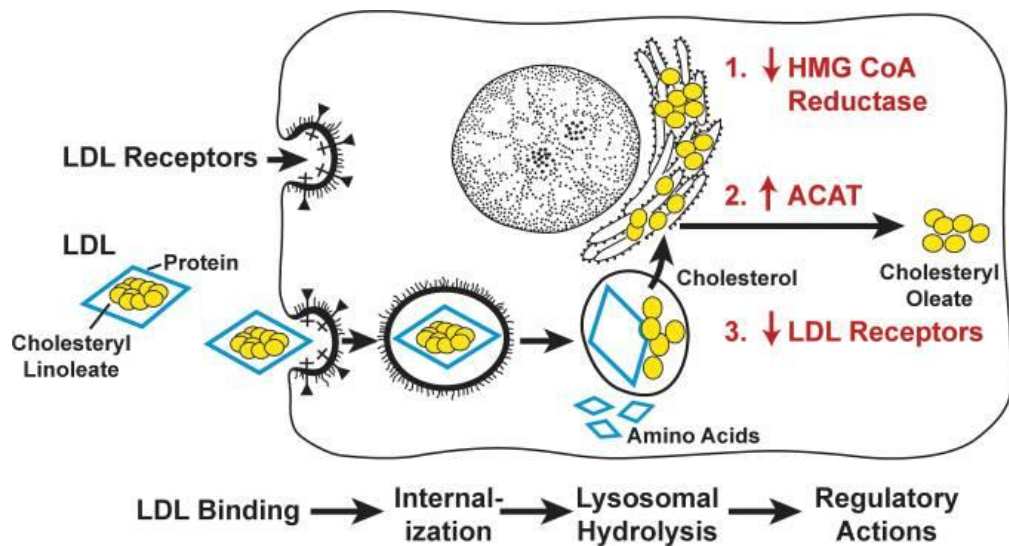
2.1.3 Metabolisme LDL

LDL diambil oleh jaringan perifer dengan cara endositosis yang diperantarai oleh reseptor. Reseptor LDL terdapat pada semua sel, tetapi jumlahnya paling banyak di sel hati. Reseptor LDL mempunyai letak di daerah khusus yang disebut *clathrin-coated pits*. Berikatannya LDL ke reseptor adalah dengan perantara apoB-100, dan penyerapan kolesterol dari LDL adalah proses yang telah diatur sedemikian rupa. Reseptor LDL adalah sebuah polipeptida yang mengandung 839 asam amino. Bagian ekstraseluler bertanggung jawab untuk mengikat apoB-

100/apoE. Bagian intraseluler bertanggung jawab untuk menggabungkan reseptor LDL ke daerah membran plasma, yang disebut *coated pits*. Ketika apoB-100 berikatan dengan reseptor apoB-100, kompleks reseptor-LDL akan diinternalisasi dengan cara endositosis.²¹

Vesikel endosom kemudian bergabung dengan lisosom. Reseptor didaur ulang dan kembali ke permukaan sel. Partikel LDL, bersama dengan apolipoprotein dan kolesterol ester dihidrolisis oleh hidrolase lisosom, membentuk asam amino dan kolesterol bebas. Reseptor yang bebas kemudian dapat kembali ke permukaan membran untuk mengikat molekul LDL yang lain. Sekitar 70% dari LDL didegradasi di hati, dan sisanya di jaringan ekstrahepatik.²¹

Kolesterol bebas dapat masuk ke dalam membran plasma, ataupun diesterifikasi oleh *acyl-CoA cholesterol acyltransferase* (ACAT) dan disimpan di dalam sel. Kadar kolesterol intraseluler diatur melalui supresi sintesis reseptor LDL yang diinduksi kolesterol, dan inhibisi sintesis kolesterol yang diinduksi kolesterol. Meningkatnya kadar kolesterol intraseluler yang dihasilkan dari penyerapan LDL mengaktifkan ACAT, sehingga memungkinkan penyimpanan kolesterol yang berlebih di dalam sel. Kolesterol yang disimpan ini akan mensupresi sintesis reseptor LDL, sehingga akibatnya adalah semakin sedikit LDL dan IDL yang dapat diambil oleh sel dan dibuang dari serum. Hal ini dapat menyebabkan kadar kolesterol menjadi berlebihan dalam sirkulasi. Kolesterol yang berlebih cenderung disimpan dalam arteri, menyebabkan aterosklerosis.²¹



Gambar 2. Metabolisme LDL di dalam Sel²²

2.1.4 Profil Lipid dan Hiperlipidemia

Profil lipid serum diukur untuk memprediksi risiko penyakit kardiovaskuler dan saat ini telah menjadi tes yang rutin digunakan. Tes ini merangkup empat parameter dasar: kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, dan trigliserida. Spesimen yang digunakan biasanya adalah spesimen darah puasa. Puasa yang dimaksudkan adalah pembatasan diet (kecuali air dan obat) selama 12-14 jam semalaman.²³

Klasifikasi lipid normal sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain, yang disertai faktor risiko koroner multipel. *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.²⁴

Tabel 2. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida menurut NCEP-ATP III 2001 (mg/dl)²⁴

Kolesterol total	
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserida	
< 150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

Hiperlipidemia mengacu pada peningkatan kadar lipid dalam darah, termasuk kolesterol dan trigliserida. Hiperlipidemia tidak menimbulkan gejala pada pasien, namun dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler secara signifikan, termasuk aterosklerosis, stroke, dan kelainan pada pembuluh darah perifer.²⁵

Secara umum, hiperlipidemia dapat dibagi menjadi dua subkategori, yaitu hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia. Hiperlipidemia juga dapat diklasifikasikan menjadi hiperlipidemia familial (primer) yang disebabkan oleh abnormalitas genetik spesifik, atau didapat (sekunder) yang diakibatkan oleh penyakit lain yang mendasari dan menyebabkan perubahan pada metabolisme lipid dan lipoprotein plasma. Hiperlipidemia juga dapat dikatakan idiopatik jika penyebabnya tidak diketahui. Faktor risiko hiperlipidemia bervariasi, diantaranya adalah stres dan kebiasaan gaya hidup yang buruk. Penelitian yang dilakukan oleh Palatini et al. (2006) menyimpulkan bahwa aktivasi sistem saraf simpatis yang meningkat pada saat stress dihubungkan dengan hipertensi dan kadar kolesterol LDL yang lebih tinggi.^{26,27} Gaya hidup yang buruk termasuk diantaranya obesitas, kurang olahraga, dan merokok.²⁸

2.2 Asap Rokok

Asap rokok adalah asap dari hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintesisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan.²⁹ Asap rokok mengandung lebih dari 7000 zat kimia dan ratusan di antaranya merupakan zat racun bagi tubuh. Sekitar 70 zat dapat menyebabkan kanker. Zat yang ada dalam asap rokok di antaranya adalah nikotin, tar, karbon monoksida, formaldehida, benzena, cadmium, timbal, ammonia, dan lain-lain.³⁰

Terdapat dua macam asap yang dihasilkan oleh rokok, yaitu asap arus utama (*mainstream smoke*) dan asap arus samping (*sidestream smoke*). *Mainstream smoke* adalah asap yang dihasilkan dari pangkal rokok dan dihisap oleh perokok, sedangkan *sidestream smoke* berasal dari ujung lain rokok yang dibakar. Terdapat perbedaan substansi kimia dalam *mainstream* dan *sidestream smoke*. Studi menunjukkan bahwa kadar nikotin dan gas CO dalam *sidestream smoke* lebih tinggi dari *mainstream smoke*.³¹

2.2.1 Substansi Asap Rokok

Asap rokok mengandung sejumlah besar senyawa organik. Perkiraan beberapa tahun terakhir menyatakan bahwa terdapat hampir 7360 senyawa yang berbeda di dalam rokok, dan kemungkinan angka ini masih bisa bertambah.⁵ Beberapa substansi kimia yang ada di dalam asap rokok adalah sebagai berikut.

1. Nikotin

Nikotin termasuk dalam senyawa alkaloid dan bersifat nonkarsinogenik.⁵ Senyawa ini ditemukan dalam tanaman tembakau (*Nicotiana tabacum*), di mana nikotin disintesis di akarnya dan terakumulasi di daunnya. Sekitar 0,6-3,0% dari berat kering tembakau adalah nikotin.³² Rata-rata rokok mengandung sekitar 10 mg nikotin. Asap rokok dapat menjalar dengan cepat menuju paru saat merokok, kemudian nikotin akan dengan cepat masuk ke dalam aliran darah

arteri dan sampai ke otak dalam 10-15 detik. Puncak konsentrasi nikotin dalam darah arteri dapat setinggi 100 ng/ml (6×10^{-7} M).³³

2. Tar

Tar adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan residu kimia beracun yang tertinggal dari pembakaran rokok.³⁴ Seseorang yang merokok 2 pak setiap harinya dapat menghirup tar sebanyak 1000 mg. Senyawa ini adalah penyebab dari sebagian besar kanker yang dipicu oleh merokok.³⁵ Kandungan tar dalam rokok bervariasi; rokok dengan tar tinggi mengandung setidaknya 22 mg tar, rokok tar sedang mengandung 15-21 mg tar, dan rokok dengan tar rendah mengandung 7 mg tar atau kurang.³⁴

3. Karbon Monoksida (CO)

Karbon monoksida (CO) adalah gas beracun, tidak berwarna, dan tidak berbau yang dihasilkan dari pembakaran yang tidak sempurna dari bahan bakar mengandung karbon.³⁶ Gas ini memfasilitasi berbagai proses penyakit yang berhubungan dengan merokok. Hal ini dikarenakan gas CO 200 kali lebih mudah berikatan dengan hemoglobin (Hb) dibandingkan dengan oksigen, dan menyebabkan jaringan tubuh kekurangan oksigen.^{35,36} CO yang berikatan dengan Hb akan membentuk karboksihemoglobin (COHb), dan seseorang yang merokok satu pak per harinya dapat mengandung 3-6% COHb di dalam darahnya, di mana kadar COHb normal dalam darah hanya sekitar kurang dari 1%.³⁶

2.2.2 Pengaruh Nikotin pada Profil Lipid

Nikotin memiliki beberapa efek metabolik, salah satunya adalah peningkatan profil lipid aterogenik pada perokok dibandingkan dengan non-perokok. Merokok dikaitkan dengan peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL.³³

Nikotin mempengaruhi *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis* dengan melepas *corticotropine releasing hormone* (CRH) di hipotalamus, yang akan menginduksi produksi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) di hipofisis dan menginduksi pelepasan kortisol. Nikotin juga memicu pelepasan katekolamin dari medulla kelenjar adrenal sebagai hasil dari inervasi saraf simpatis. Kedua proses tersebut memicu terjadinya lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas.³⁷⁻³⁹ Merokok dapat meningkatkan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa sekitar 77%.³³ Asam lemak bebas ini umumnya akan diambil oleh hati, dan diekspektasikan meningkatkan sintesis VLDL.³⁷ Peningkatan kadar VLDL dalam sirkulasi akan meningkatkan sintesis IDL dan LDL, seperti yang telah dijelaskan pada proses sintesis LDL sebelumnya.

Nikotin juga mendorong terjadinya kolesterogenesis dengan meningkatkan aktivitas hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase dan enzim lipogenik lain. *Uptake* lipoprotein yang kaya trigliserida (kilomikron dan VLDL) juga menurun disebabkan oleh penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL) ekstrahepatik. Degradasi kolesterol menjadi asam empedu juga berkurang karena efek nikotin. Nikotin juga disebutkan menurunkan kerja dari enzim *lecithin*

cholesterol acyl transferase (LCAT) di dalam plasma.⁴⁰ LCAT berfungsi untuk mengubah HDL *nascent* menjadi bentuk matur yang disebut HDL sferis, dengan mekanisme yaitu LCAT dan aktivatornya, apoA-I, berikatan dengan partikel HDL *nascent* dan mengubah kolesterol bebas di dalamnya menjadi ester kolesteril, yang akan bergerak menuju bagian inti yang nonpolar dan mengubah bentuk HDL menjadi pseudomisel sferis.^{1,41}

2.2.3 Jenis Rokok

Beberapa rokok yang banyak beredar dan dikonsumsi di Indonesia adalah sebagai berikut.

1. Rokok putih

Rokok putih disebut juga rokok filter. Filter yang terdapat dalam rokok berfungsi untuk mengurangi jumlah nikotin dan tar yang dikonsumsi.⁴² Kadar nikotin dalam rokok putih sangat bervariasi.⁴³

2. Rokok kretek

Rokok kretek biasa juga disebut rokok cengkeh. Rokok jenis ini mengandung sekitar 60% tembakau dan 40% cengkeh giling, serta ratusan zat aditif.^{44,45} Kandungan nikotin, tar, dan karbon monoksida dalam rokok ini lebih tinggi daripada rokok putih. Beberapa penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa merokok kretek dihubungkan dengan masalah pada paru. Salah satu masalah tersebut adalah cedera paru akut, yaitu kerusakan pada paru yang dapat mencakup beberapa hal, seperti berkurangnya oksigen, penumpukan cairan dalam paru, kebocoran pembuluh darah

kapiler paru, dan inflamasi. Masalah lain adalah perokok kretek memiliki risiko 13-20 kali lipat terhadap fungsi paru abnormal, contohnya obstruksi jalan napas dan penurunan absorpsi oksigen, dibandingkan dengan non-perokok.⁴

2.3 Obat Hipolipidemik Golongan Statin

Salah satu obat penurun kadar lipid plasma adalah penghambat kompetitif HMG-KoA reduktase, atau biasa disebut juga golongan statin. Senyawa ini merupakan analog struktural HMG-KoA. Lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, dan rosuvastatin termasuk dalam golongan ini. Kesemuanya paling efektif menurunkan kolesterol LDL.⁴⁶ Semua obat dalam golongan statin mengurangi kadar kolesterol LDL dengan *dose-dependent*. Hubungan antara dosis dan respon obat ini berbentuk kurva *log linear*, yang berarti walaupun dosis awal dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebanyak 25-45%, menambahkan dosis dua kali lipatnya hanya akan menghasilkan penambahan turunya kadar kolesterol LDL sebanyak 6-7%. Respon setiap individu terhadap statin berbeda-beda, dan respon individu yang hiporesponsif atau hiperresponsif terhadap satu obat statin akan sama jika diberi obat statin yang lain.⁴⁷

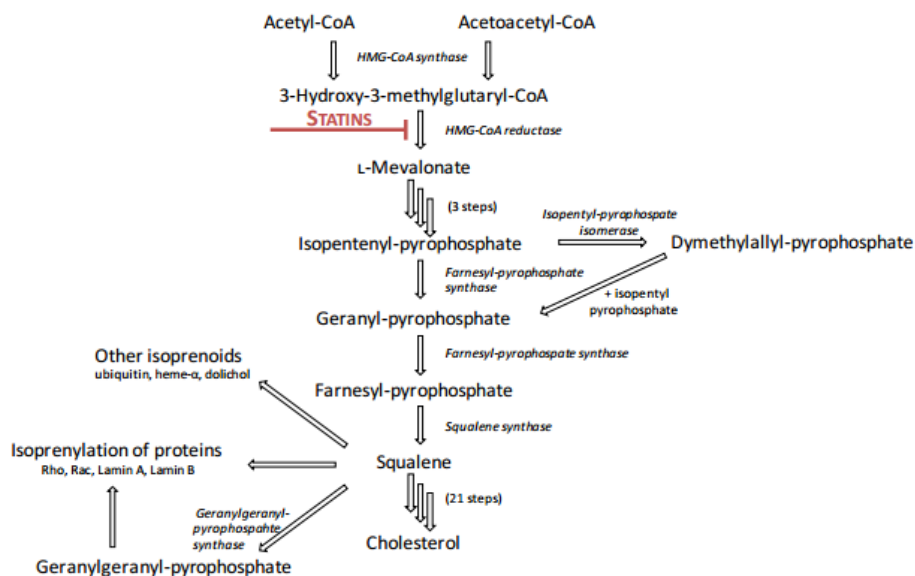
Statin dapat dibagi menjadi dua subdivisi. Statin tipe I adalah statin yang berasal dari jamur (lovastatin, pravastatin, simvastatin), sedangkan statin tipe II adalah statin yang dibentuk secara sintesis (fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin).⁴⁸ Simvastatin merupakan salah satu obat yang paling

sering diresepkan pada pasien dengan hiperlipidemia, terutama pada mereka dengan kadar kolesterol LDL serum tinggi.

2.3.1 Mekanisme Kerja Simvastatin dalam Menurunkan Kadar Kolesterol LDL

Simvastatin (dan statin lainnya) bekerja dengan menghambat enzim HMG-KoA reduktase secara kompetitif.²⁸ Enzim ini mengubah HMG-KoA menjadi mevalonat, yang merupakan tahap pertama dari sintesis kolesterol di dalam sel.⁴⁹ Simvastatin akan berikatan pada domain katalitik HMG-KoA reduktase secara kompetitif dan reversibel, dan mencegah HMG-KoA berikatan dengan sisi aktif enzim tersebut.⁴⁸

Melalui penghambatan HMG-KoA reduktase, simvastatin mencegah produksi kolesterol endogen. Berkurangnya konsentrasi kolesterol dalam hepatosit memicu *up-regulation* ekspresi reseptor LDL, yang mendorong *uptake* LDL dan prekursor LDL dari sirkulasi sistemik. Dapat disimpulkan bahwa kerja simvastatin dalam menurunkan kolesterol tidak hanya sebatas penurunan biosintesis kolesterol, namun juga melalui *clearance* LDL dari plasma. Simvastatin juga mengakibatkan terhambatnya sintesis apoB-100 di hati dan berkurangnya sintesis dan sekresi lipoprotein yang kaya trigliserida. Secara keseluruhan, efek simvastatin pada profil lipid adalah menurunnya kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, dan meningkatnya kolesterol HDL.⁴⁸



Gambar 3. Mekanisme kerja statin dalam menghambat biosintesis kolesterol

2.3.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Simvastatin

Statin yang diberikan secara oral diabsorpsi dengan baik oleh usus halus, dan melewati *first-pass metabolism* di hati dan mengurangi bioavailabilitas sistemik sekitar 5-50%. Simvastatin yang diberikan oral adalah *pro-drug*, yang berarti bahwa simvastatin membutuhkan metabolisme di hati untuk mengubah *pro-drug* menjadi bentuk aktifnya yaitu asam β -hidroksil. Sekitar 95% simvastatin yang beredar di sirkulasi sistemik berikatan dengan albumin. Waktu paruh simvastatin adalah 3 jam, dan dimetabolisme melalui isoform CYP3A4. Simvastatin diekskresikan 60%-nya melalui feses, dan 13%-nya melalui ginjal.⁴⁸

2.4 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Nigella sativa adalah tumbuhan herbal yang berasal dari famili Ranunculaceae. Tumbuhan ini dapat tumbuh 20-90 cm. Biji dari tumbuhan ini berukuran kecil (1-

5 mm), dengan kulitnya bergelombang, dan biasa disebut jintan hitam (*black cumin*, *black caraway*), habbatussauda, atau habbatu el baraka.^{7,50} Bijinya mempunyai rasa dan bau pahit yang tajam, dan digunakan terutama dalam penganan dan minuman. Tumbuhan ini berasal dari Asia Selatan dan Asia Barat Daya, dan dibudidayakan secara luas di negara-negara Mediterania, Eropa Tengah, dan Asia Barat.⁷

2.4.1 Substansi dan Kegunaan Jintan Hitam

Biji *N. sativa* mengandung protein (26%), karbohidrat (25%), serat kasar (8,4%), dan abu (4,8%). Biji tumbuhan herbal ini kaya karotin dan mineral seperti Cu, P, Zn, dan Fe, juga mengandung minyak tetap 36-38%, alkaloid, dan saponin.⁷ Minyak biji ini kaya oleh asam lemak tak jenuh, umumnya asam linoleat (50-60%), asam oleat (20%), asam eikosanoat (3%), dan asam dihomolinoleat (10%). Asam lemak jenuh seperti asam palmitat dan stearat mempunyai persentase 30% atau kurang.⁸ Biji *N. sativa* juga mengandung 0,4-2,5% minyak esensial. Untuk mengekstraksi minyak volatil, biji yang telah dihancurkan diekstraksi oleh pelarut organik. Pelarut kemudian disisihkan dan residu berwarna kecoklatan disuling dengan uap (*steam distillation*).⁷

Biji jintan hitam memiliki banyak zat aktif, namun zat aktif yang utama adalah *thymoquinone* (27,8-57,0%), *p-cymene* (7,1-15,5%), *carvacrol* (5,8-11,6%), *t-anethole* (0,25-2,3%), *4-terpineol* (2,0-6,6%), dan *longifoline* (1,0-8,0%).⁵¹

Jintan hitam digunakan dalam makanan (sebagai bumbu), parfum, dan farmasi. Jintan hitam dianggap sebagai penyembuh terbaik dalam Islam dan telah direkomendasikan di dalam *Al-Tibb-Al-Nabwi* untuk dikonsumsi secara teratur.⁷ Jintan hitam, baik dalam bentuk minyak atau serbuknya, memiliki berbagai manfaat. Efek jintan hitam yang telah ditemukan adalah efeknya sebagai antibakteri, antifungi, antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiinflamasi, dan masih banyak lagi.⁸ Salah satu efek jintan hitam yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah efeknya dalam menurunkan kadar lipid darah.

2.4.2 Pengaruh Jintan Hitam pada Profil Lipid

Jintan hitam mempunyai pengaruh yang baik terhadap profil lipid. Sebuah penelitian yang melibatkan dua puluh lima ekor kelinci New Zealand yang diberi diet tinggi lemak, menyebutkan bahwa baik minyak maupun serbuk jintan hitam sebesar 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, serta meningkatkan kadar kolesterol HDL setelah pemberian 2, 4, 6, dan 8 minggu dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.¹³ Penelitian lain yang melibatkan 94 pasien diabetes mellitus tipe 2, menemukan bahwa serbuk jintan hitam yang dikonsumsi sebesar 2 g/hari selama 12 minggu dapat menurunkan kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL, dan meningkatkan rasio HDL/LDL secara signifikan.¹²

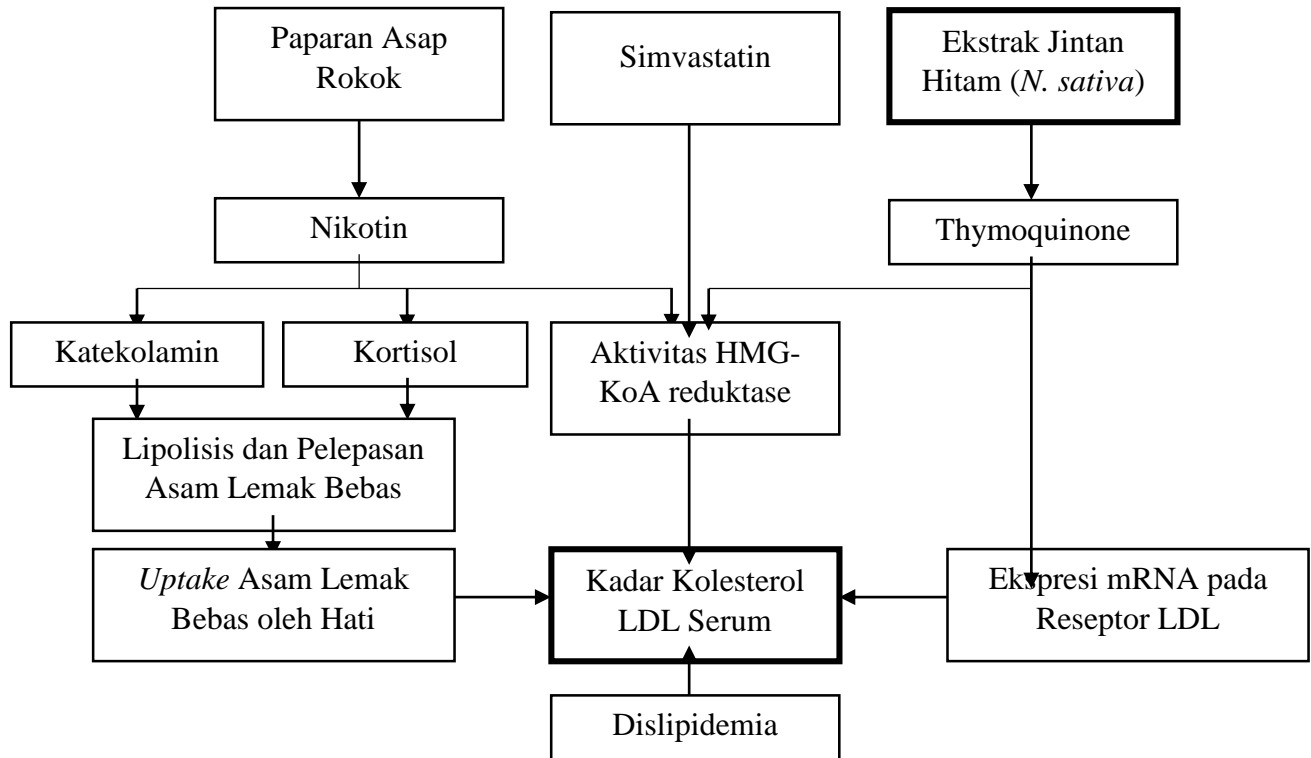
Thymoquinone diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid, khususnya menurunkan kadar kolesterol LDL. Penelitian yang dilakukan oleh Ahmad & Beg (2012), dengan sampel tikus Wistar albino

jantan dengan diet aterogenik diberikan suspensi thymoquinone sebanyak 10 mg/ml dua kali dalam sehari selama sebulan, ditemukan bahwa thymoquinone dapat menormalkan semua parameter risiko penyakit kardiovaskuler yang diinduksi oleh stres oksidatif lipidemik melalui penghambatan aktivitas HMG-KoA reduktase. Suplementasi thymoquinone dapat mengembalikan profil lipid ke normal serta mencegah perubahan *large buoyant* LDL menjadi *small dense* LDL. Thymoquinone, terutama, dapat digunakan sebagai perlindungan dari kerusakan yang diakibatkan *reactive oxygen species* (ROS), hiperlipidemia, dan komplikasi aterosklerosis termasuk penyakit jantung koroner.¹⁰

Thymoquinone juga bekerja dengan meningkatkan ekspresi mRNA pada reseptor LDL. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Al-Naqeep et al. (2009), sampel tikus *Sprague Dawley* dengan berat 150-200 g diberikan emulsi thymoquinone dan *thymoquinone rich fraction* (TQRF) selama delapan minggu. Baik thymoquinone maupun TQRF dapat menurunkan total kolesterol dan kolesterol LDL serum secara signifikan, dan ditemukan bahwa terdapat peningkatan ekspresi mRNA pada reseptor LDL yang akhirnya akan menurunkan kadar kolesterol LDL serum.⁵²

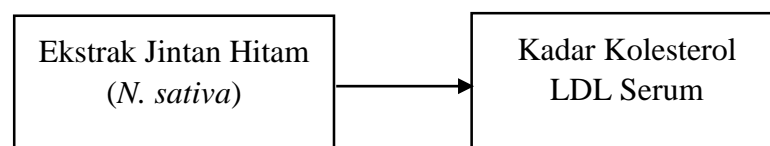
Disebutkan pada pustaka yang lain, bahwa efek hipolipidemik *Nigella sativa* tidak disebabkan oleh satu komponen saja, namun merupakan efek sinergistik dari komponen-komponen yang berlainan, termasuk thymoquinone, sterol, flavonoid, dan asam lemak tak jenuh. Mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan efek hipolipidemik *N. sativa* adalah penghambatan sintesis kolesterol *de novo* atau perangsangan sekresi asam empedu.⁵³

2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) berpengaruh terhadap kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok.

2.7.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang terpapar asap rokok jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
- 2) Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan ekstrak jintan hitam jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
- 3) Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan simvastatin jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
- 4) Kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan ekstrak jintan hitam setelah terpapar asap rokok lebih rendah dibandingkan dengan yang hanya terpapar asap rokok.
- 5) Kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan simvastatin setelah terpapar asap rokok lebih rendah dibandingkan dengan yang diberikan ekstrak jintan hitam setelah terpapar asap rokok.